

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Université Frères Mentouri Constantine 1  
Faculté des sciences de la nature et de la vie  
Département de Biochimie et de Biologie Moléculaire et Cellulaire  
Biochimie Option Biochimie et Nutrition

Module de

# **Toxicologie et sécurité alimentaire**

Chapitre 3: Toxicocinétique, Métabolisme des Xénobiotiques

Niveau Master II

Par: Dr. MEDOUKALI I.

# Chapitre 3: Toxicocinétique, Métabolisme des Xénobiotiques

La nature et l'intensité des effets d'un xénobiotique sur un organisme sont en relation avec la concentration du produit actif au niveau des cellules cibles

Celle-ci dépend de la dose introduite et de facteurs tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME),

Au préalable, la substance doit passer au travers des membranes biologiques

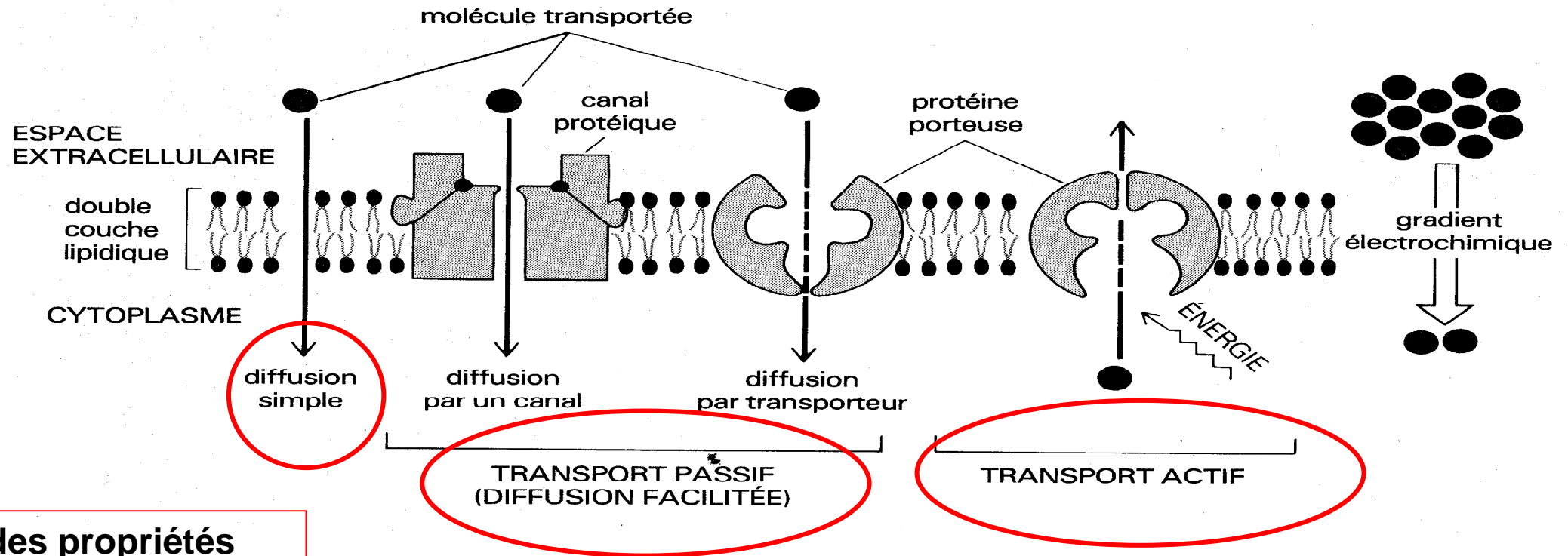
**La toxicocinétique** est l'étude descriptive et quantitative du devenir des toxiques dans l'organisme.

*L'étude descriptive* s'intéresse aux facteurs ADME.

*L'étude quantitative* est plus spécialement la description mathématique des phénomènes, ex: la clairance, la demi-vie..

## 1. Passage au travers des membranes biologiques

Plusieurs mécanismes de passage transmembranaire peuvent entrer en jeu:



Dépend des propriétés physico-chimiques:  
hydrosolubilité  
liposolubilité  
fraction non ionisée

# Chapitre 3: Toxicocinétique, Métabolisme des Xénobiotiques

## 1. Passage au travers des membranes biologiques

Plusieurs mécanismes de passage transmembranaire peuvent entrer en jeu:

**Diffusion passive:** Concerne un grand nombre de toxiques

Le passage passif (sans consommation de l'énergie) dépend de:

- Gradient de concentration de part et d'autre de la membrane (la molécules dissoute + → -)
- Lipophilie de la substance, ex: le Mannitol → peu lipophile → passe très peu  
l'acide acétyl-salicylique (aspirine) → plus lipophile → passe mieux  
le thiopental (barbiturique) → très lipophile → passe encore plus intensément.

Les formes ionisées des toxiques → peu liposolubles → ne traversent pratiquement pas la membrane

Les formes non-ionisées → plus liposolubles → traversent mieux

Le pH du milieu intervient dans l'ionisation des acides et des bases faibles.

Ex: l'acide benzoïque diffuse mieux en milieu acide (très peu ionisé), qu'en milieu basique ou neutre  
Inversement, l'aniline (base) diffuse mieux en milieu basique (peu ionisée).

## 1. Passage au travers des membranes biologiques

Plusieurs mécanismes de passage transmembranaire peuvent entrer en jeu:

### Transport actif:

- Permet le transport contre le gradient de concentration ou le potentiel électrique.
- Implique l'intervention de transporteurs macromoléculaires, qui présentes une grande stéréospécificité et est saturables.
- Ce type de transport nécessite de l'énergie, qui lui est fournie par le clivage catalytique de molécules d'ATP en molécules d'ADP par l'enzyme adénosine triphosphatase (ATP-ase).
- Des toxiques peuvent interférer avec ce type de transport par inhibition compétitive ou non compétitive des molécules porteuses ou par inhibition de l'activité ATP-asiq.
- Joue un rôle important dans l'élimination des xénobiotiques.

## 1. Passage au travers des membranes biologiques

Plusieurs mécanismes de passage transmembranaire peuvent entrer en jeu:

### Filtration:

- L'eau traverse les pores endothéliaux sous l'influence de la pression hydrostatique ou osmotique.
- Toute substance toxique hydrosoluble de faible poids moléculaire (100-200) sera filtré en même temps que l'eau.
- Les membranes capillaires et celles des glomérules, qui ont des pores de diamètre plus large (70 nm), autorisent le passage des molécules de masse molaire plus forte, mais inférieure à celle de l'albumine (< 60 000),
- L'éthanol par exemple franchit les membrane par filtration.

## 1. Passage au travers des membranes biologiques

Plusieurs mécanismes de passage transmembranaire peuvent entrer en jeu:

### Endocytose:

Concerne:

- L'absorption des particules solides: phagocytose
- L'absorption des particules liquides: pinocytose

Ce processus de transport est important, par exemple pour

- l'élimination de particules au niveau des alvéoles pulmonaires (Il s'agit d'un processus par lequel des cellules spécialisées comme les macrophages absorbent des particules en vue de les dégrader).
- Au niveau du système réticulo-endothélial du foie et de la rate.

## 2. Voies de pénétration des xénobiotiques

L'absorption est l'incorporation d'une substance par l'organisme. Ce terme comprend habituellement non seulement le passage à travers la barrière tissulaire, mais aussi le transport ultérieur vers la circulation sanguine. On compte plusieurs voies d'entrée des toxiques dans l'organisme:

- Orale
- Pulmonaire
- Cutanée
- Oculaire



## 2. Voies de pénétration des xénobiotiques

### *Voie Orale (Absorption gastro-intestinale):*

Elle survient par ingestion accidentelle ou volontaire. En pratique, toutes les substances solubles sont efficacement absorbées sur toute la longueur du tube digestif (muqueuse buccale, l'estomac « pH 1-2 », l'intestin « pH 5-8 »).

L'absorption dépend de la lipophilie et de l'ionisation du toxique:

-Les acides faibles peu ionisés au pH acide de l'estomac sont liposolubles → absorption essentiellement gastrique (acide benzoïque, salicylés, barbituriques etc..)

-Les bases faibles peu ionisées en milieu neutre ou légèrement alcalin sont lipophiles → absorbées au niveau intestinal. (L'aniline, l'amphétamine)

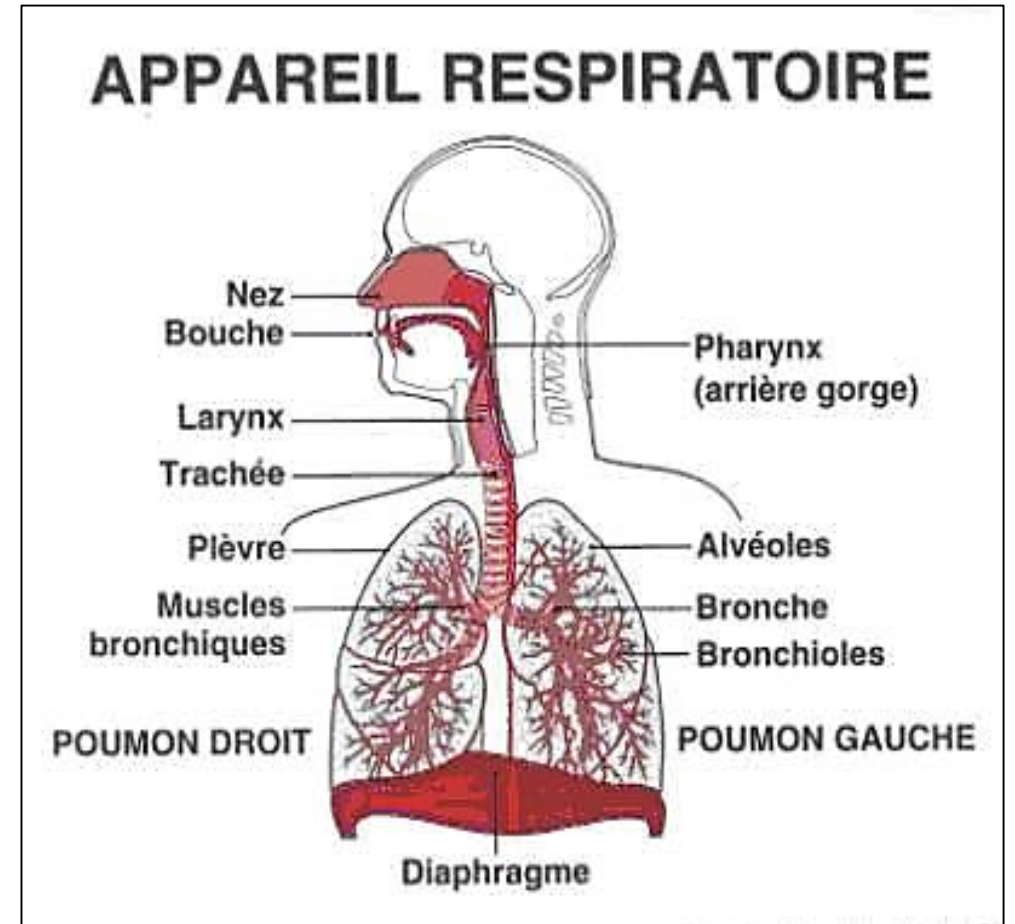
-Des cas particuliers nécessitent l'intervention du transport actif (thallium, cobalt, manganèse, cuivre, plomb..) Et de pinocytose (polystyrène).

## 2. Voies de pénétration des xénobiotiques

### *Voie de pénétration pulmonaire*

C'est une voie fréquemment impliquée pour l'entrée des toxiques, d'autant plus que les poumons ont une surface alvéolaire importante, qu'ils jouissent d'un débit sanguin élevé et que les échanges entre l'air alvéolaire et le sang sont intenses.

Elle permet l'absorption des gaz (CO, oxydes d'azote, dioxyde de soufre, ozone, etc..), des vapeurs de produits volatils (benzène, solvants, vapeurs de mercure, etc..), des aérosols et des particules en suspension dans l'air, de la silice en milieu professionnel, de la fumée de tabac, etc..

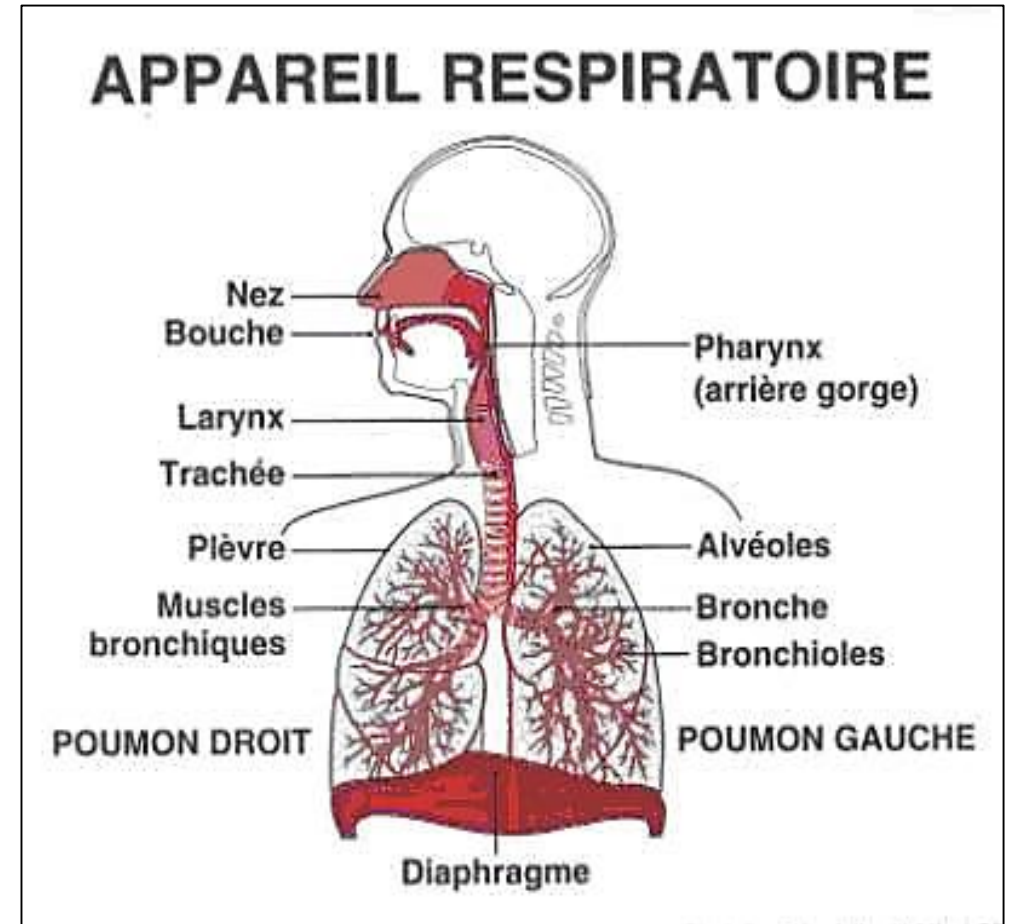


## 2. Voies de pénétration des xénobiotiques

### *Voie de pénétration pulmonaire*

L'absorption des particules dépend de leur taille:

- Les plus grosses se déposent sur la muqueuses nasale (elles sont éliminées avec la sécrétion nasale ou absorbées au niveau de l'intestin).
- Les particules de taille moyenne peuvent se déposer dans la trachée, les bronches ou les bronchioles, remontées par le mécanisme mucociliaire puis éliminées par la toux ou réingérées. Ou encore phagocytées par les macrophages.
- Les plus petites particules peuvent diffuser à travers l'épithélium pulmonaire et passer dans le sang.
- Les plus fines (ex: émises par moteurs diesel) diffusent jusqu'aux alvéoles pulmonaires.

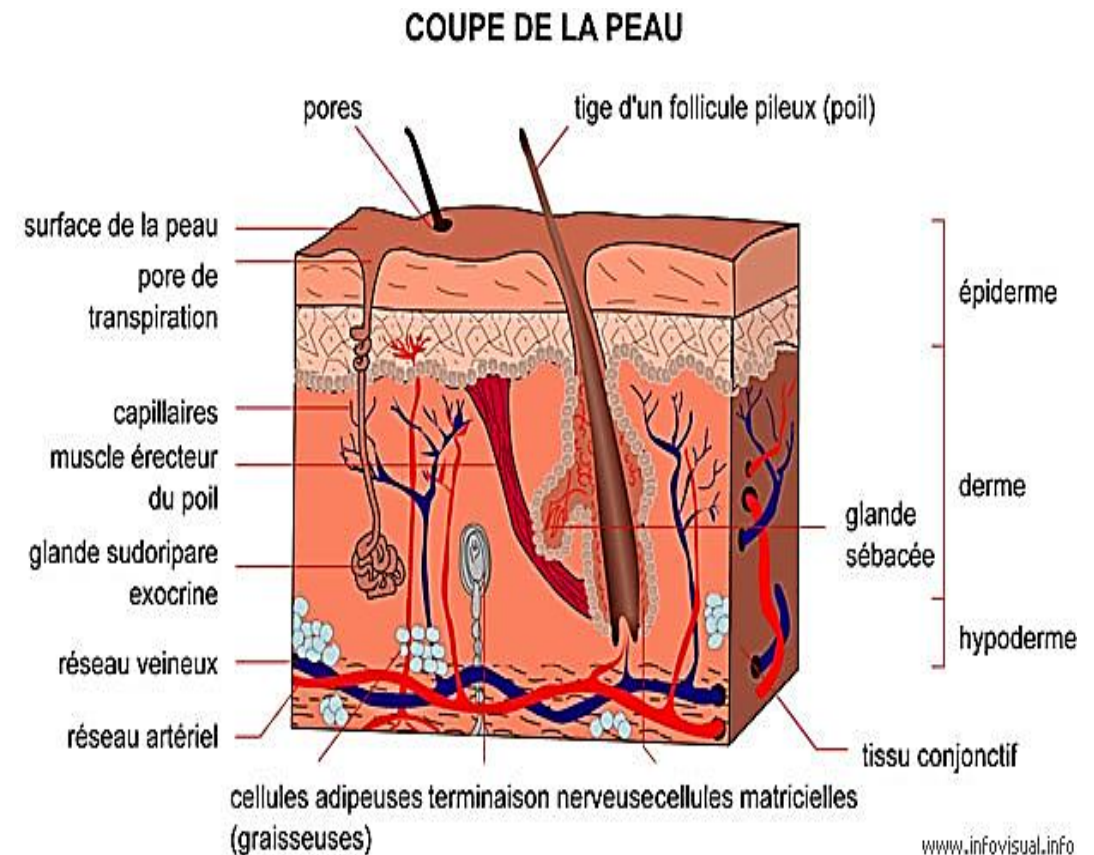


## 2. Voies de pénétration des xénobiotiques

### *Voie d'entrée cutanée*

La peau est une barrière très efficace. A côté de son rôle thermorégulateur, elle est conçue pour protéger l'organisme.

- la couche de kératine présente une très grande résistance à la diffusion pour la plupart des substances.
- L'absorption au niveau des follicules pileux, des glandes sudoripares ou sébacées, est rapide mais peu importante.
- Néanmoins, en présence de substances liposolubles très toxiques telles que les insecticides organophosphorés ou les solvants organiques, on peut observer une absorption dermique considérable pouvant être à l'origine d'une intoxication.



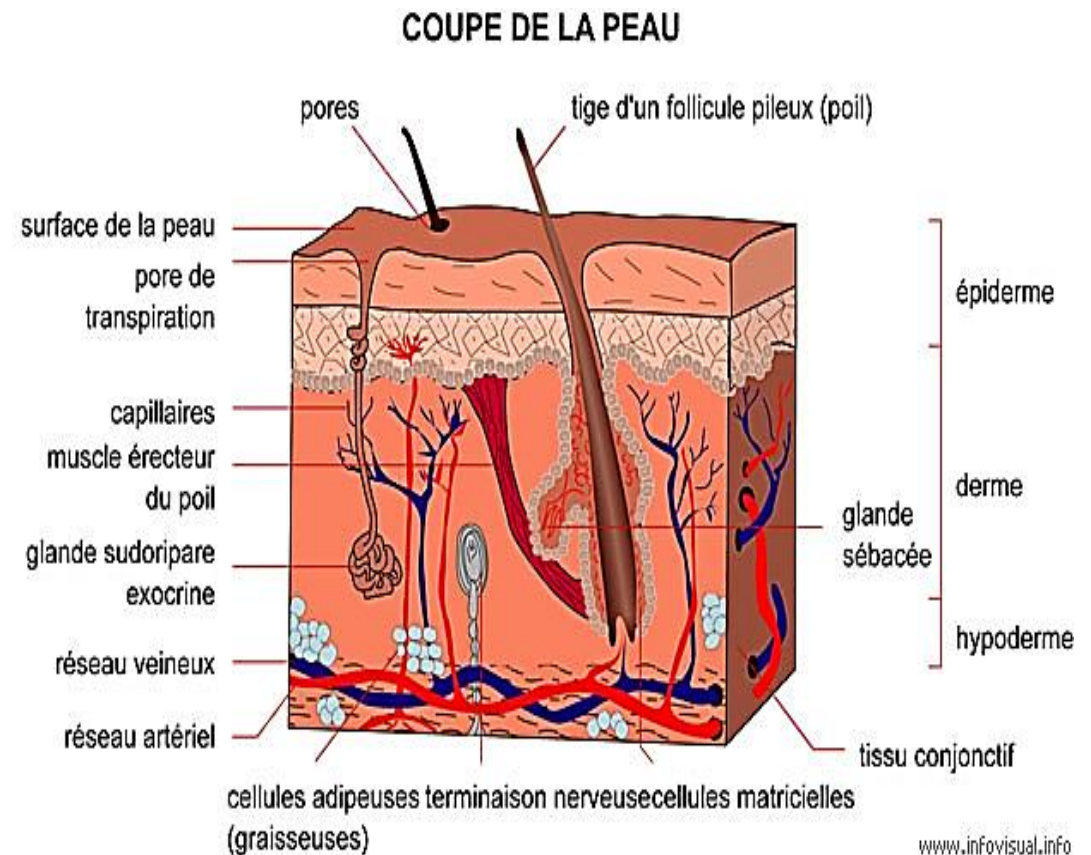
## 2. Voies de pénétration des xénobiotiques

### *Voie d'entrée cutanée*

- Dans le cas de substances liquides, l'absorption est notable.
- L'absorption percutanée de vapeurs peut être importante pour les solvants présentant une pression de vapeur très basse et une forte affinité pour l'eau et la peau.

Certains facteurs modifient la perméabilité de la peau:

- Humidité et sueur;
- Dermatoses;
- Lésions de la couche cornée de l'épiderme par les acides, les bases, etc...



## 2. Voies de pénétration des xénobiotiques

### *Voie d'entrée oculaire*

Elle concerne surtout les projections dans l'œil ou la survenue d'un phénomène irritatif dû à l'action d'un toxique au niveau de la muqueuse oculaire.

## 3. Distribution des xénobiotiques

C'est le passage des xénobiotiques de la circulation générale vers les tissus et les organes, où des effets toxiques peuvent se développer et une accumulation se produire

La distribution des xénobiotiques fait intervenir essentiellement les mécanismes de diffusion passive et de transport actif. Elle est sous la dépendance de:

- La liaison du toxique aux protéines plasmatiques
- L'affinité du toxique pour les protéines tissulaire
- Débit sanguin de l'organe concerné
- Barrières que l'organisme met en œuvre pour se protéger.

## 3. Distribution des xénobiotiques

### \* *Liaison aux protéines plasmatiques*

- Les liaisons s'effectuent essentiellement avec l'albumine, accessoirement avec l'alpha-glycoprotéine acide et la globuline. Certains toxiques peuvent se fixer sur le globules rouges.
  - Les protéines plasmatiques exercent d'une sorte un rôle de transport et de stockage: rendent les xénobiotiques non disponible immédiatement pour être transférés dans l'espace extravasculaire.
  - Les liaisons formées sont réversibles; seule la fraction libre se distribue dans l'organisme, où elle exerce ses effets.
  - Des risques de compétition peuvent avoir lieu.
- EX: Les sulfamides anti-infectieuses ont une affinité >>>>> les sulfamides anti-diabétiques → possibilité de survenue d'un coma hypoglycémique.



## 3. Distribution des xénobiotiques

### \* *Affinité pour les protéines tissulaires*

Fixation préférentielle du toxique dans certains organes:

- **Le foie et le rein** fixent un grand nombre de toxiques, en rapport à leurs fonctions de métabolisme et d'élimination. [Plomb] intrahépatique >>> (50 fois) [Plomb] plasmatique, après 30 minutes de son absorption.
- La protéine **métallothionéine**, est impliquée dans le transfert et la fixation du cadmium dans le **foie et le rein**.
- **Les graisses** accumulent les substances lipophiles comme: les pesticides organochlorés, qui ont aussi une grande affinité pour SNC.
- **Le poumon** constitue l'organe de fixation préférentiel pour le paraquat (herbicide).

## 3. Distribution des xénobiotiques

### \* *Affinité pour les protéines tissulaires*

- **Le tissu osseux** est un site majeur de stockage du fluor, le plomb, le strontium. (le ion F<sup>-</sup> prend la place de OH<sup>-</sup>, et l'ion Pb<sup>++</sup> ou Sr<sup>++</sup> celle de l'ion Ca<sup>++</sup> « constituant essentiel de l'os »).
- **La rétine**, par la mélanine qu'elle contient, peut fixer les phénothiazines, certains antipaludéens, la rifampicine, etc..
- **La kératine** de la peau et des phanères est riches en groupement thiols qui fixent l'arsenic et les métaux lourds

## 3. Distribution des xénobiotiques

*\* Débit sanguin de l'organe considéré*

Les organes fortement vascularisés (foie, rein, etc..) peuvent fixer davantage de toxique que ceux où la vascularisation est moins importante

## 3. Distribution des xénobiotiques

### \* « *Barrières* » de l'organisme

1. **La Barrière hémato-céphalique** se situe au niveau de la paroi capillaire, où les cellules de l'endothélium sont suffisamment jointives pour s'opposer au transport des toxiques sous leur forme liée aux protéines du sang vers le cerveau.

\* C'est la liposolubilité des substances qui conditionne leur pénétration dans le cerveau:

- Le méthylmercure, liposoluble → atteint facilement le cerveau, où il exerce sa toxicité .
- Les composés minéraux du mercure y pénètrent très peu (toxicité essentiellement rénal).

\* L'immaturation de la barrière hémato-encéphalique à la naissance explique la toxicité accrue que présentent certains composés chez le nouveau-né.

## 3. Distribution des xénobiotiques

\* « *Barrières* » de l'organisme

**2. La Barrière hémato-placentaire** peut s'opposer au passage de certains toxiques du sang de la mère vers le fœtus, mais cette propriété ne s'exerce pas sur tous les toxiques.

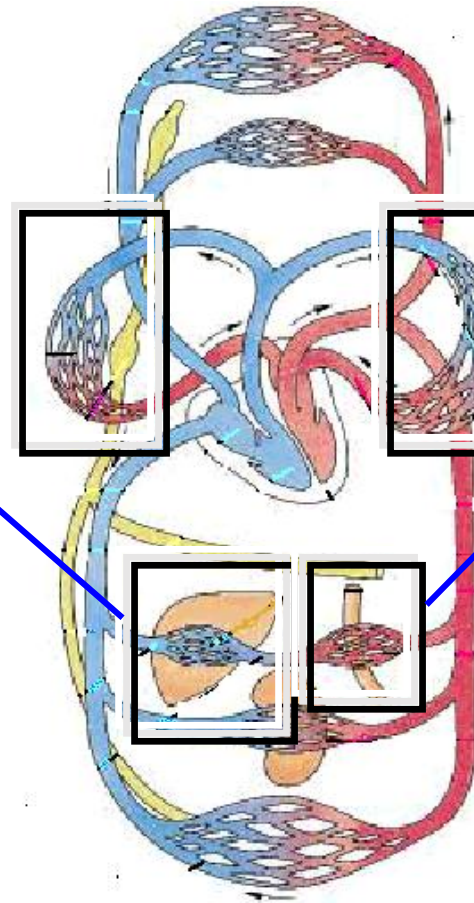
C'est pourquoi il est recommandé à la femme enceinte d'éviter l'emploi de nombreux xénobiotiques (médicament ou autre) et de ne pas fumer.

## 4. Métabolisme des xénobiotiques

**Objectif de la métabolisation :**  
transformation d'une substance  
en produits plus hydrosolubles  
et plus facilement éliminables

Foie

Les métabolites peuvent avoir  
une toxicité très différente de  
la substance qui les a générés



Poumons

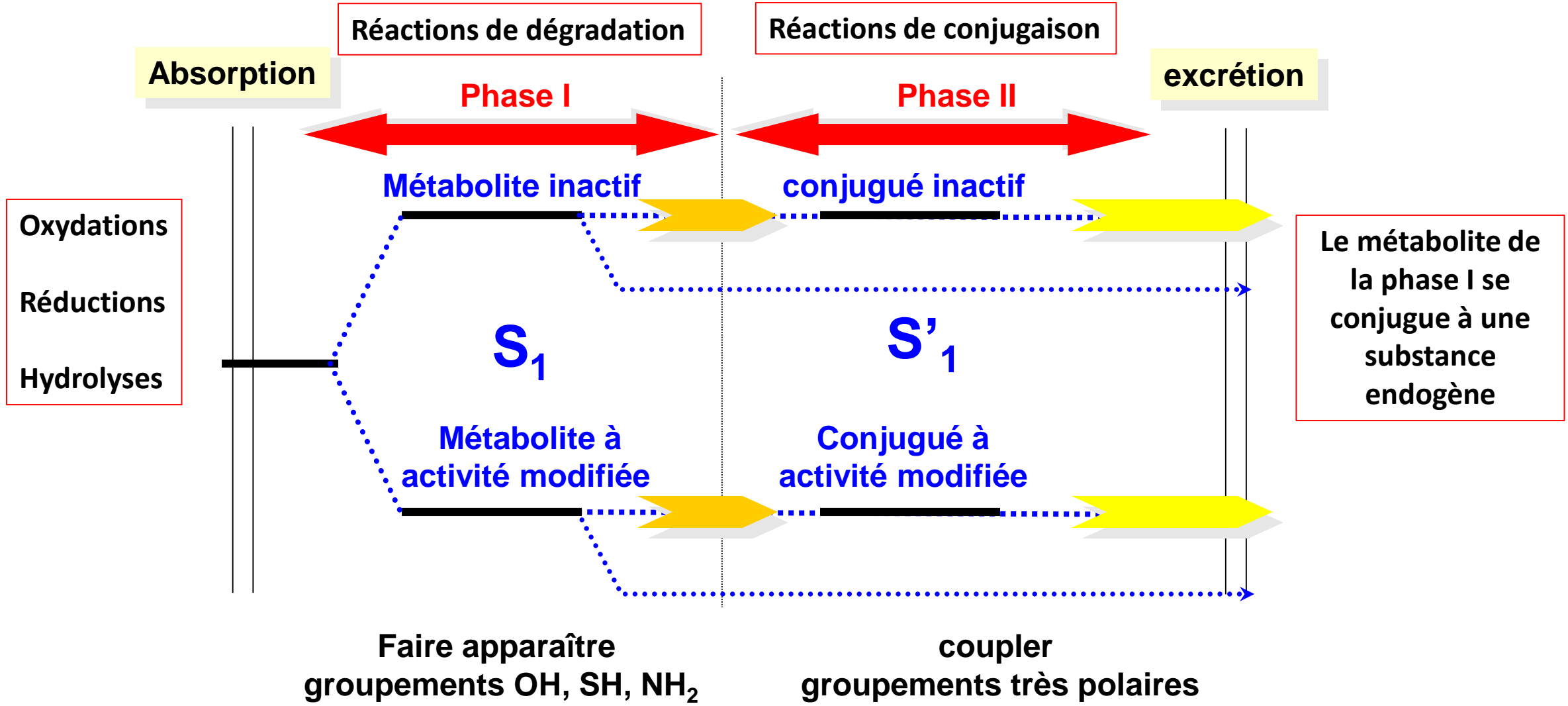
Muqueuse  
intestinale

Les biotransformations sont des  
processus de **détoxification**..  
Dans certains cas elles aboutissent à des  
métabolites plus toxiques que la  
molécule mères; il y a alors **toxification**  
(**bioactivation**).

# Chapitre 3: Toxicocinétique, Métabolisme des Xénobiotiques

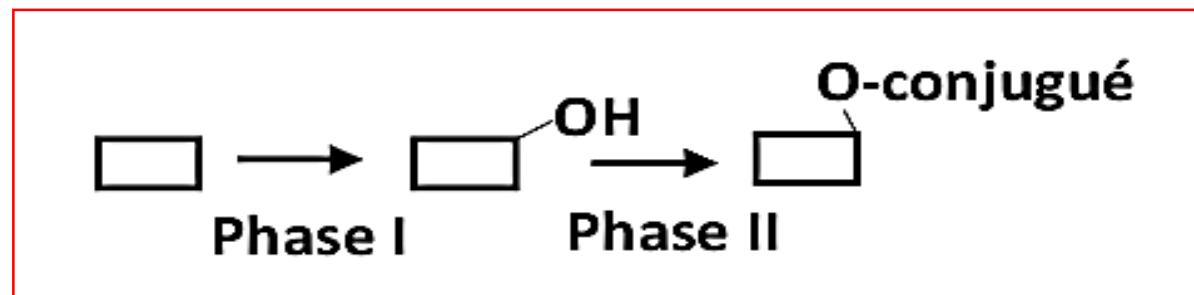
## 4. Métabolisme des xénobiotiques

Deux types de réactions sont impliquées dans la biotransformation:



## 4. Métabolisme des xénobiotiques

- 2 types de réactions (dans la même cellule)
  - Réaction de dégradation, de fonctionnalisation, de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse)  
essentiellement situées dans le réticulum endoplasmique (CYP 450)
  - Réaction de conjugaison, de phase II  
généralement réalisées dans le cytosol  
(O, N, S glucurono-conjugaisons)





## 4. Métabolisme des xénobiotiques

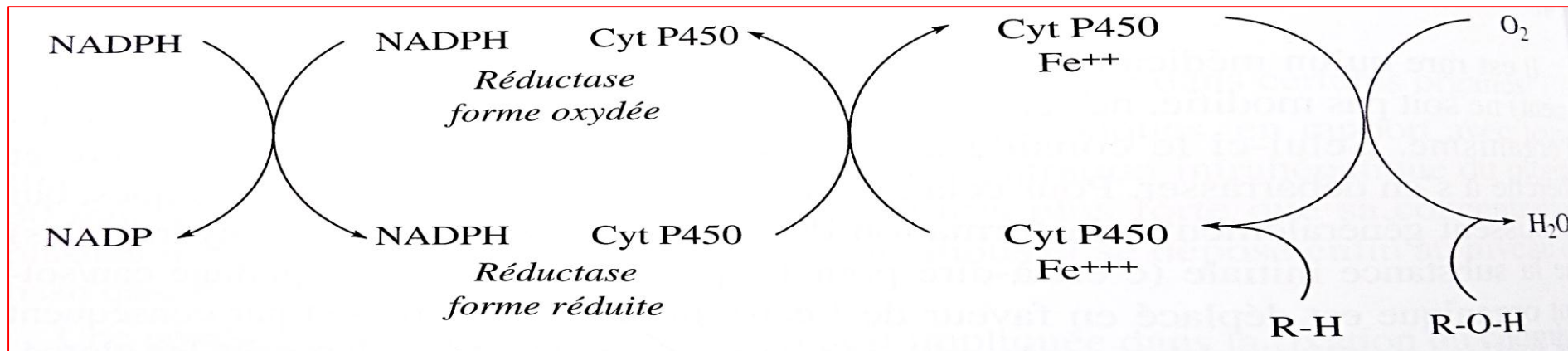
- 2 types de réactions (dans la même cellule)
  - Réaction de dégradation, de fonctionnalisation, de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) essentiellement situées dans le réticulum endoplasmique (CYP 450)

Les plus importantes

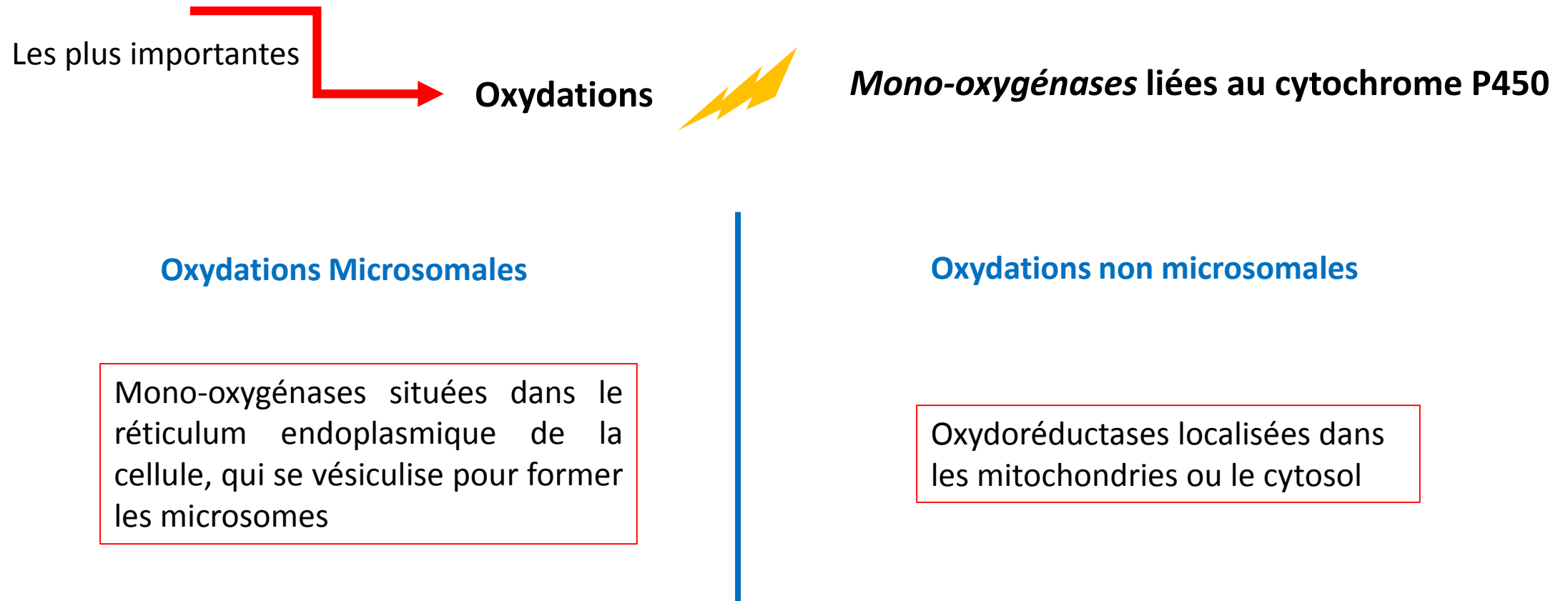
Oxydations



Mono-oxygénases liées au cytochrome P450



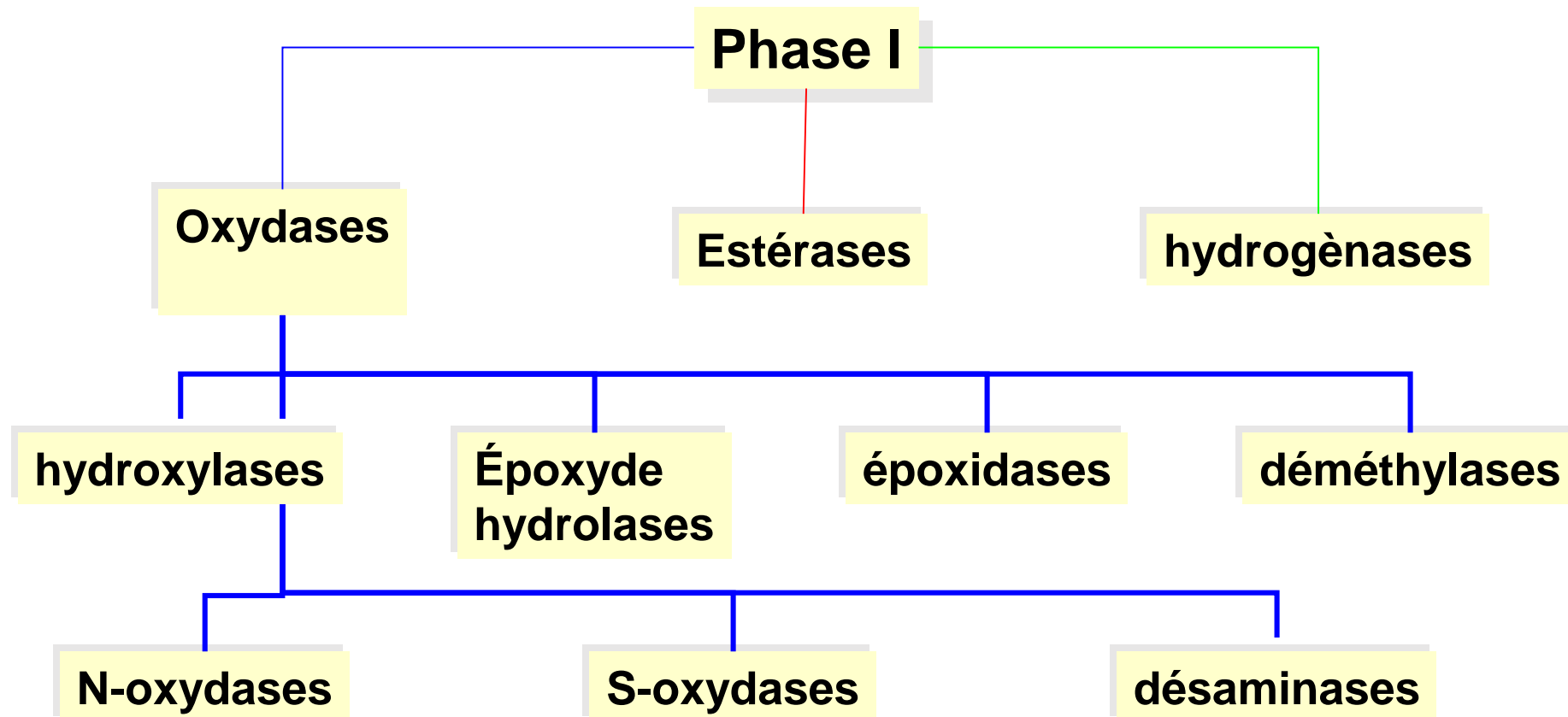
## 4. Métabolisme des xénobiotiques



**Voir planches: Réactions de dégradation (Phase I)**

**4. Métabolisme des xénobiotiques**

**• Les enzymes de la phase I**



## 4. Métabolisme des xénobiotiques

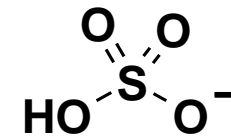
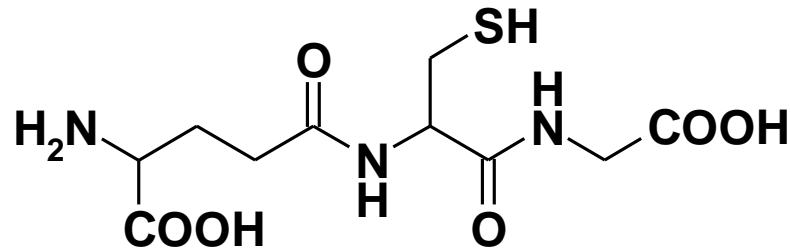
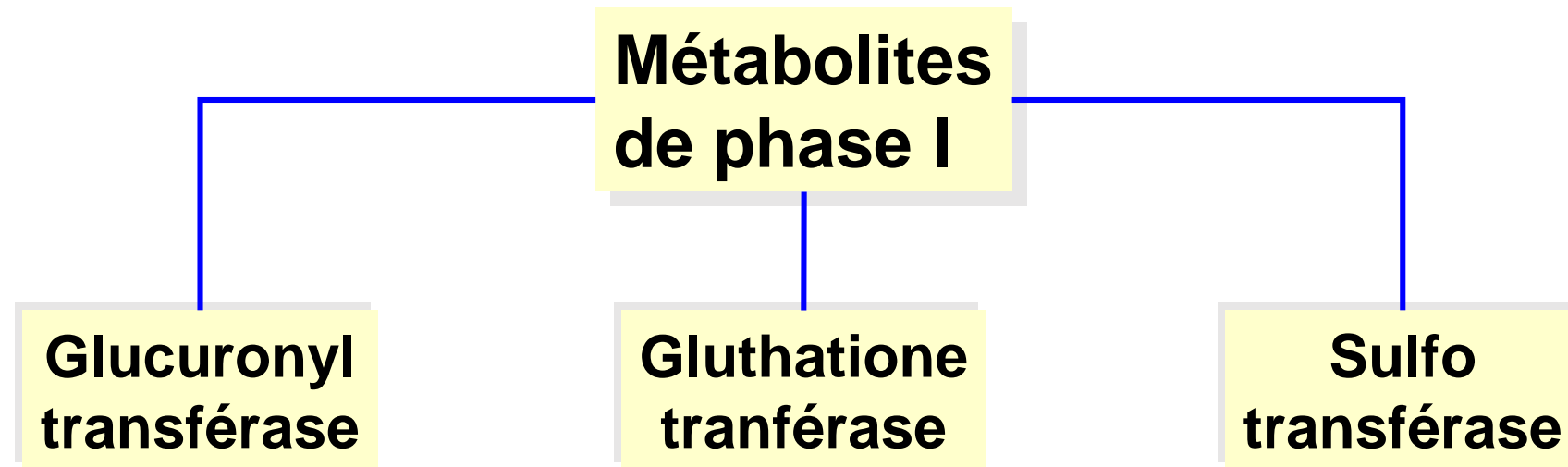
– Réaction de conjugaison, de phase II  
généralement réalisées dans le cytosol

- *Glucuronoconjugaison*
- *Sulfoconjugaison*
- *Méthylation*
- *Acétylation*
- *Conjugaison à des amino-acides*
- *Conjugaison au glutathion*
- *Trans-sulfuration*

Voir planche: Réactions de Phase II

## 4. Métabolisme des xénobiotiques

- Les enzymes de la phase II



## 4. Métabolisme des xénobiotiques

- Facteurs de variation du métabolisme
  - Polymorphisme génétique
    - mutation au sein du gène CYP 2D6
      - 10% métaboliseurs lents chez les blancs
      - 1% métaboliseurs lents chez les asiatiques
    - déficit en alcoolDH en Asie
  - Facteurs pathologiques
    - insuffisance hépatique

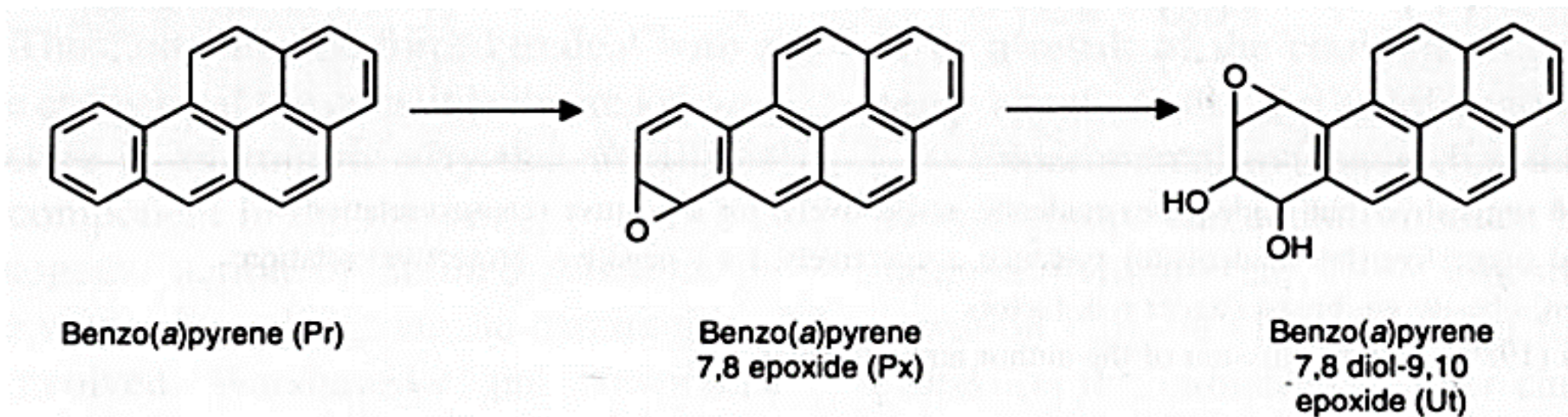
## 4. Métabolisme des xénobiotiques

- Facteurs de variation du métabolisme
  - Inhibition enzymatique
    - par compétition entre 2 toxiques, substrats de l'enzyme
      - la ↓ du métabolisme dépendra des concentrations relatives des 2 mdcts et de leur affinité pour l'enzyme (ex : cimétidine, kétoconazole)
    - en détruisant l'hème du cyt. P450 (ex: sécobarbital)
  - Induction enzymatique
    - substrat accélérant synthèse de l'enzyme => dégradation s'accélère
    - alcool (CYP 2E1), tabac (CYP 1A), HAP (CYP 1A)

## 4. Métabolisme des xénobiotiques

- Conséquence de la métabolisation : bioactivation de composés toxiques

- Exemple des HAP (**Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques**)
  - La biotransformation des HAP par les cytochromes P450 en dérivés hydroxylés, plus hydrosolubles et se prêtant à des réactions de conjugaison passe par la formation d'une forme époxyde, instable, électrophile, susceptible de former des liaisons covalentes avec l'ADN





## 5. Elimination des xénobiotiques

Après leur absorption, leur distribution dans l'organisme et leurs biotransformations; Les xénobiotiques sont excrétés tels quels et/ou à l'état de métabolites, sous forme libre et/ou conjuguée.



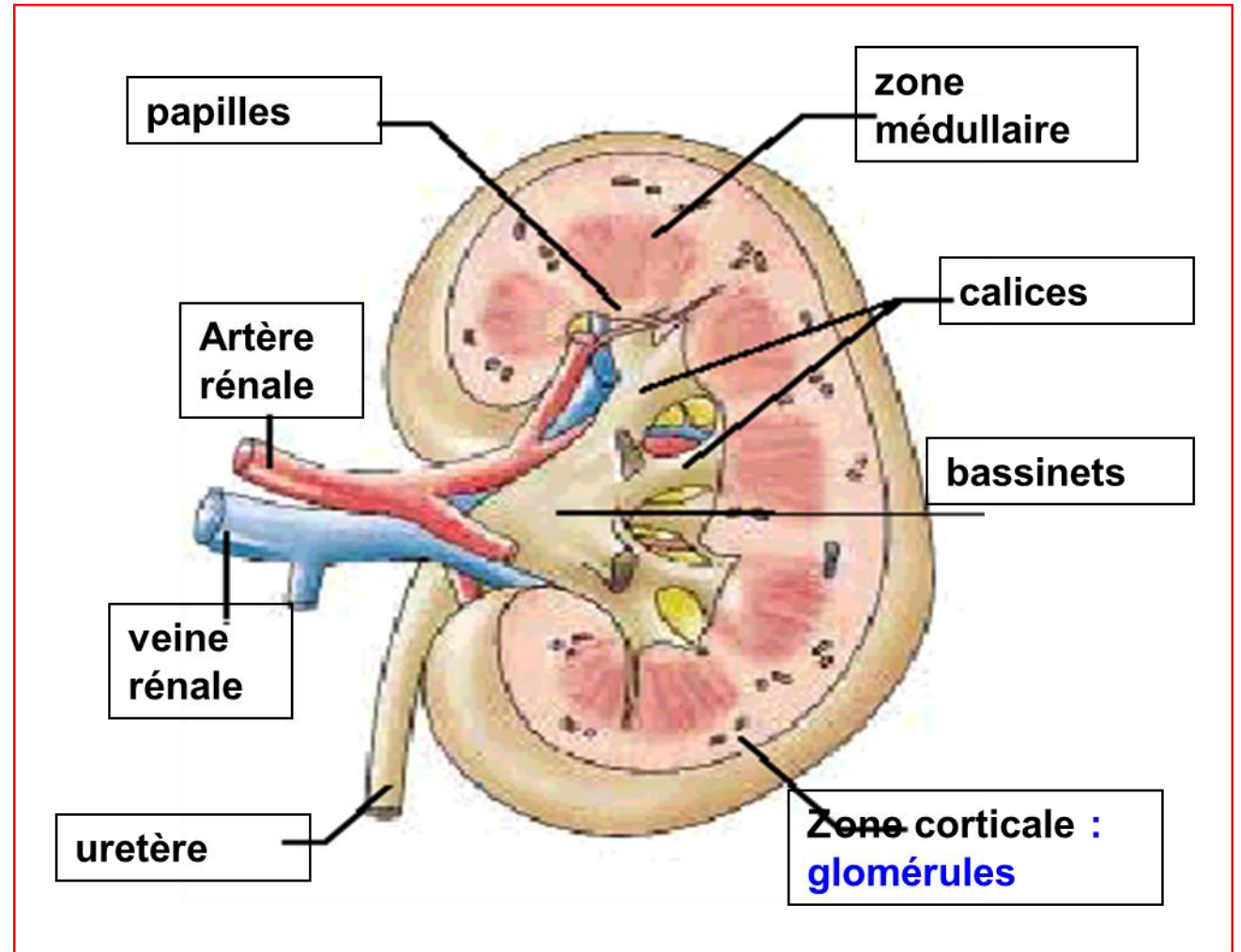
*Étape finale du devenir du toxique dans l'organisme*

- **Excrétion rénale**
- **Excrétion fécale (avec les fèces)**
- **Excrétion par les poumons**
- **Autres voies d'excrétion peuvent aussi intervenir.**

## 5. Elimination des xénobiotiques

### ➤ Elimination Rénale

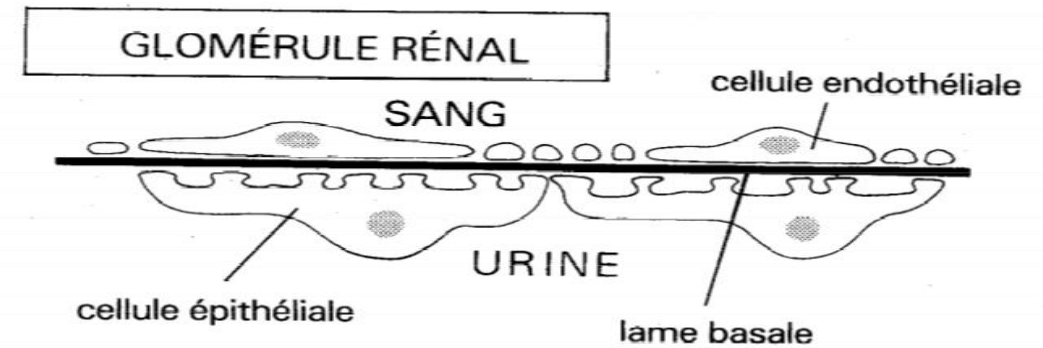
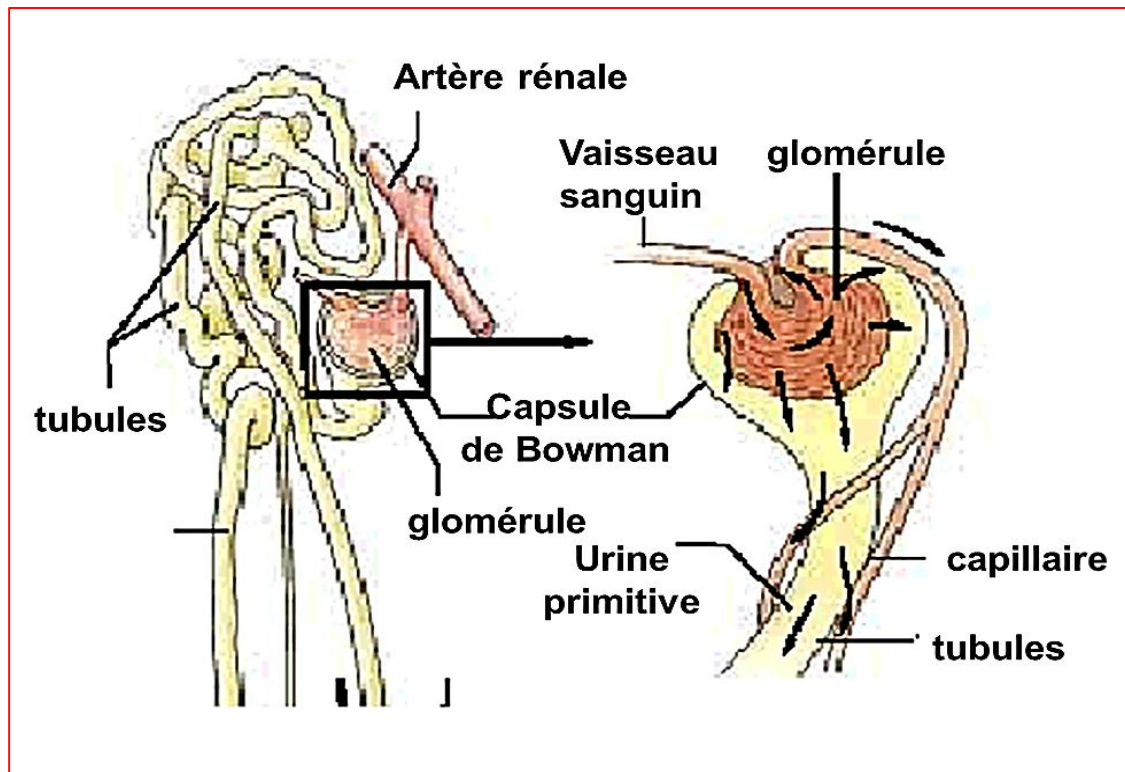
- Le rein
  - excrète aussi bien les substances endogènes qu'exogènes
  - l'unité fonctionnelle est le néphron
  - la formation d'urine s'effectue par trois mécanismes
    - la filtration glomérulaire
    - la sécrétion tubulaire
    - la réabsorption tubulaire



## 5. Elimination des xénobiotiques

### ➤ Elimination Rénale

- *Filtration glomérulaire*

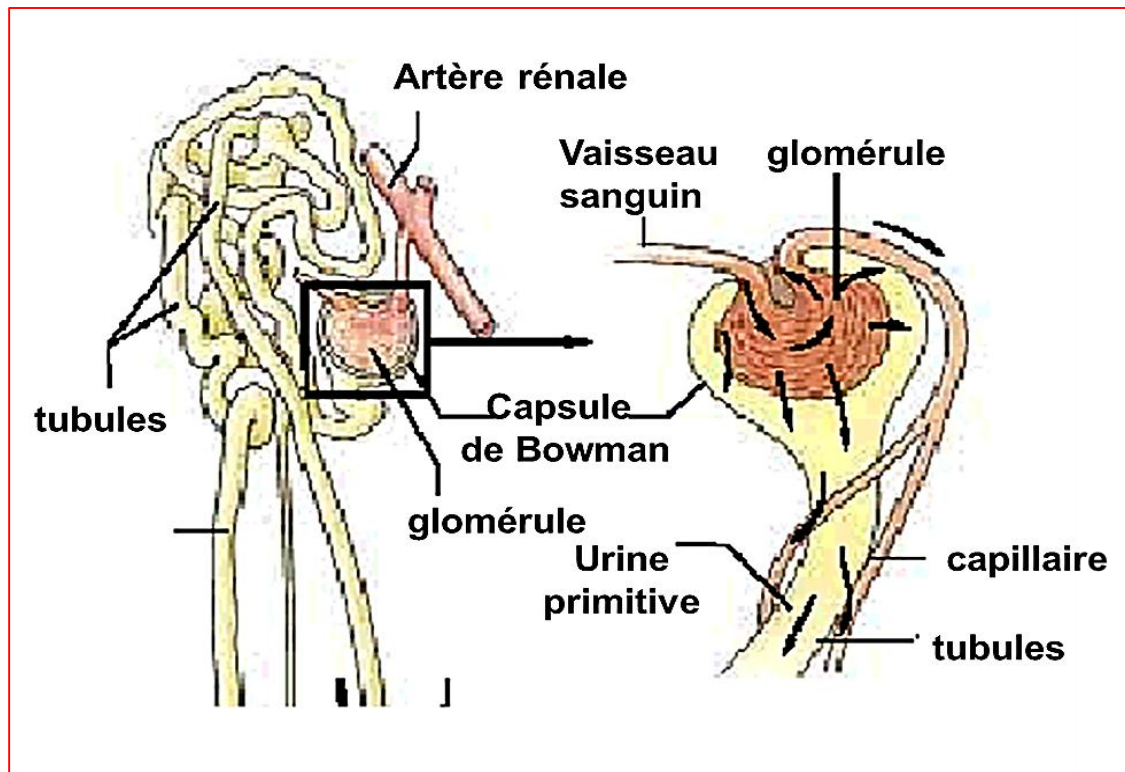


- Diamètres des pores des capillaires (70 nm) autorisent la filtration passive des molécules  $< 60\ 000$ .
- Cette filtration concerne les formes libres; les substances liées aux protéines plasmatiques ne passent pas.
- Une fois dans le tubule → les composés hydrosolubles sont excrétés dans les urines.

## 5. Elimination des xénobiotiques

### ➤ Elimination Rénale

- *Réabsorption tubulaire*

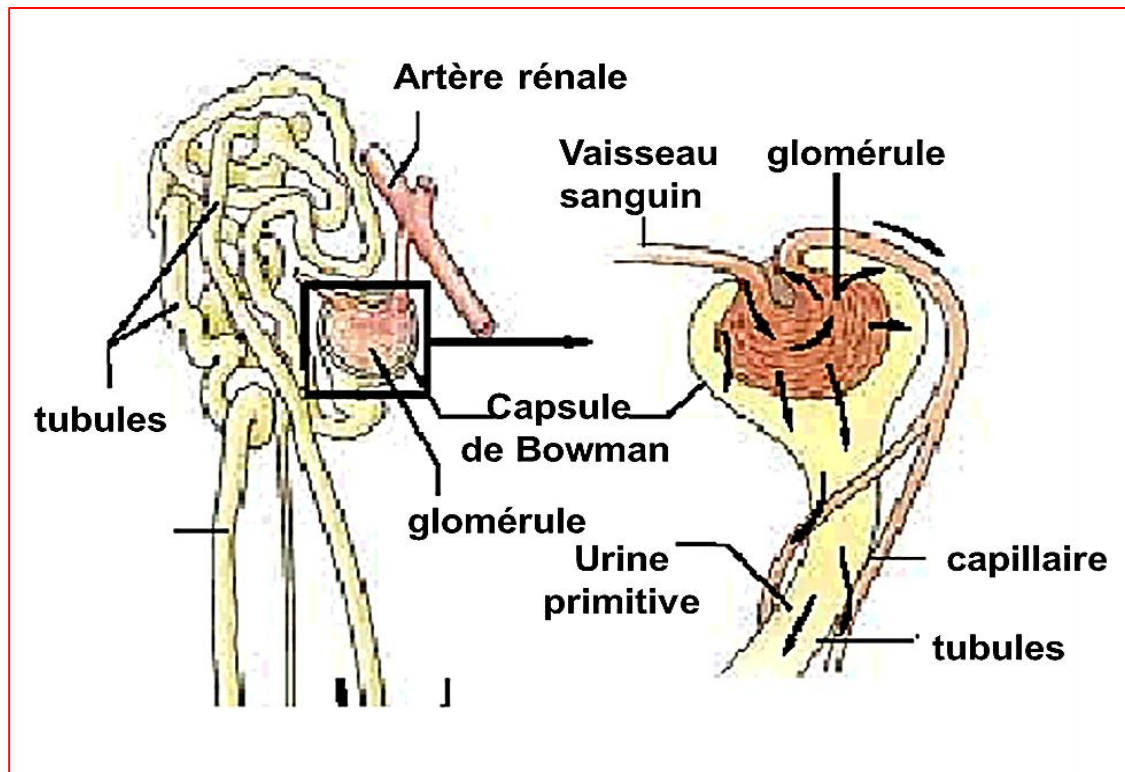


- Certains composés liposolubles présentant un caractère acide, se trouvent sous forme non-ionisée dans les tubules (en raison du pH acide de l'urine).
  - Ces composés sont alors réabsorbés par les tubules après filtration glomérulaire.
- C'est la raison pour laquelle il est utile de procéder à « l'alcalinisation » des urines en cas d'intoxication par ces produits → pour intensifier leur excrétion rénale.

## 5. Elimination des xénobiotiques

### ➤ Elimination Rénale

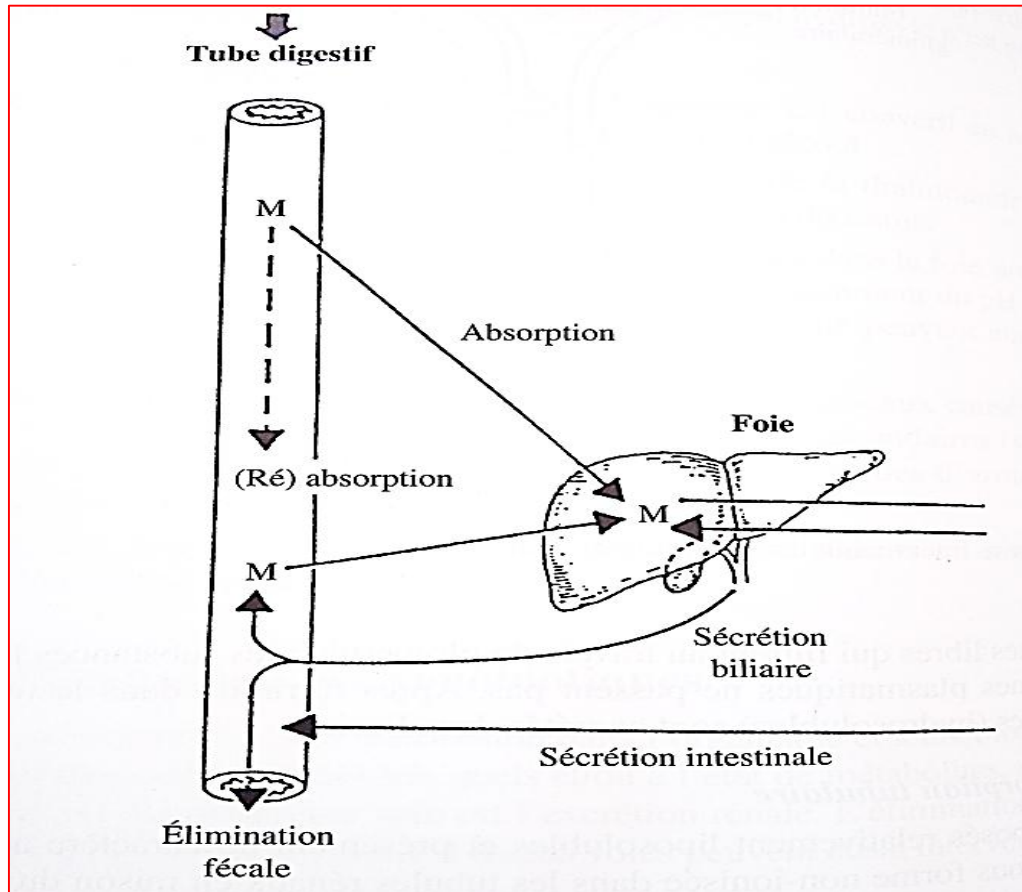
- *Sécrétion tubulaire*



- Ce mécanisme intervient dans l'excrétion des bases organiques (bases faibles) par diffusion passive à travers les tubules
- D'autres toxiques sont sécrétés par diffusion active, ce mécanisme concerne:
  - Des composés liés aux protéines plasmatiques ( lorsque la liaison est réversible)
  - Des acides organiques (acide salicylique, glucuronides, sulfoconjugués).
  - Des bases organiques (quinine, ammoniums quaternaires, etc..)

## 5. Elimination des xénobiotiques

### ➤ Élimination Fécale



Ça concerne:

- Les xénobiotiques qui ne sont pas absorbés au niveau des voies digestives.
- Ceux qui passent dans la bile puis sont déversés dans l'intestin;
  - Des composés inchangés (pas réabsorbés dans le sang)
  - Composés réabsorbés au niveau intestinal (hydrolysés) pour atteindre de nouveau le foie (cycle entérohépatique).
- Ceux qui passent directement de la circulation sanguine dans la lumière intestinale (ex: digitoxine, hexachlorobenzène, Ochratoxine A, etc..)

## 5. Elimination des xénobiotiques

### ➤ Elimination Pulmonaire

- Concerne les gaz et les liquides très volatils et implique un mécanisme de diffusion passive.
- L'élimination est inversement proportionnelle à la vitesse d'absorption:  
Ex: L'éthylène → élimination rapide, Le chloroforme → élimination lente.
- Les composés très liposolubles (stockés dans les tissus adipeux) peuvent être excrétés pendant de longues périodes après l'exposition.  
Ex: Anesthésiques halogénés (halothane ou méthoxyflurane) que l'on trouve dans l'air expiré plusieurs semaines après une anesthésie.

## 5. Elimination des xénobiotiques

### ➤ Autres voies d'élimination

#### **La salive**

Certains médicaments et ions métalliques peuvent être excrétés par la salive, par exemple, le plomb («liséré de Burton»), le mercure, l'arsenic, le cuivre, de même que les bromures et les iodures, l'alcool éthylique, les alcaloïdes, etc. Les toxiques sont ensuite ingérés pour atteindre le tractus gastro-intestinal, où ils peuvent être réabsorbés ou éliminés par les fèces.

#### **La sueur**

De nombreux produits non ionisés peuvent être partiellement éliminés par la sueur: alcool éthylique, acétone, phénols, sulfure de carbone et hydrocarbures chlorés.



## 5. Elimination des xénobiotiques

### ➤ Autres voies d'élimination

#### **Le lait**

De nombreux métaux, solvants organiques et certains pesticides organochlorés (DDT) sont excrétés dans le lait maternel. Cette excrétion lactée peut représenter un danger pour les enfants lors de l'allaitement.

#### **Les cheveux**

L'analyse des cheveux peut être utilisée comme indicateur de l'homéostasie pour diverses substances physiologiques. On peut évaluer par ce moyen l'exposition à certains toxiques, les métaux lourds en particulier.

#### **Les larmes**

Elimination à une faible importance

# Chapitre 3: Toxicocinétique, Métabolisme des Xénobiotiques

